

Aus der Klinik und Poloklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität

Direktor. Prof.Dr.Dr. M. Herrmann

Über die perorale Penicilinanwendung in der
zahnärztlichen Chirurgie.

1957.

B Meller

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität
Direktor. Prof. Dr. Dr. M. Herrmann

Über die perorale Penicillinanwendung in der
zahnärztlichen Chirurgie.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktor der Zahnheilkunde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz.

vorgelegt von
Ruprecht Mellert
Zahnarzt
Bretten/Baden
1957



Meinen Eltern.

Dekan.Prof.Dr. H. U. Köttgen

Referent Prof.Dr.Dr. M. Herrmann

Datum des Diploms : 9. Aug. 1957

I n h a l t s v e r z e i c h n i s .

	Seite
I. Einleitung	1
II. Orale Medikation von Penicillin	9
III. Eigene Untersuchungen	
Zweck der Arbeit	17
Untersuchungsmaterial und -methode	19
Ergebnisse	24
IV. Zusammenfassung	39

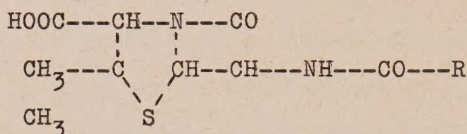
E i n l e i t u n g .

Im Jahre 1928 fand F l e m m i n g das Penicillin. Auf einer Bakteriologischen Kultur hatte sich ein Schimmelpilz angesiedelt, um den sich eine Hemmzone des Wachstums der Bakterien zeigte. Wenn man auch immer zurecht sagte, das Penicillin sei durch einen Zufall gefunden worden, so muss man jedoch anerkennen, dass Flemming die Bedeutung dieses Zufalls erkannte. F l o r e y und C h a i n haben dann später einen Weg gefunden, den Wirkstoff Penicillin aus dem Schimmelpilz penicillinum notatum auszuziehen, und damit dem Penicillin den Weg zu allen Sparten der Medizin geöffnet. Während des Krieges gelang durch die Zusammenarbeit anglo-amerikanischer Stellen die Grossproduktion von Penicillin. Es wurde an der Front eingesetzt und hat damit seine Bewährungsprobe bestanden. Nach dem Kriege kamen auch wir in den Genuss dieses einzigartigen Medikamentes. Das Penicillin trat einen Siegeszug durch die Medizin an, wie vor ihm noch kein Heilmittel.

Das Penicillin vereinigt in sich ein Optimum an Wirksamkeit gegen Penicillin empfindliche Keime bei geringster Toxizität, das heisst Eigenschaften die kein anderes Antibiotikum erreicht. Der Wirkungsbereich ist eng begrenzt auf die meisten gramm-

positiven Kokken und Bakterien, gramnegative Kokken, Spirochäten und Aktinomycceten.

Penicillin ist eine organische Säure mit folgender Struktur-Formel.



- R bedeutet ein Radikal, das bei den einzelnen Penicillinarten unterschiedlich gebaut ist. Durch Zusätze von Karbon-Säuren oder " Precursors " zur Nährlösung gelingt es, diese verschiedenen Penicilline biosynthetisch zu gewinnen.

Man nimmt heute an, dass die Chemotherapeutika in den Stoffwechsel der Bakterien eingreifen. K u s c h i n s k y (12) erklärt, dass das Penicillin sich mit den Nucleinsäuren der Bakterienkerne verbindet. Nach einer gewissen Latenz wird das Wachstum des Kernes anfangs gehämmt und bei weiterer Einwirkung schliesslich zum Stillstand gebracht. Penicillin zeigt im Gegensatz zu anderen Chemotherapeutika eine bakterizide Wirkung. Diese hängt allerdings von der Konzentration ab, da man feststellen konnte, dass subtherapeutische Konzentrationen einen gegenteiligen Effekt, nämlich eine Wachstumsstimulierung bewirken können. (G a r r o d (6)) Die wichtigsten Voraussetzungen einer Chemotherapie formulieren W a l t e r und H e i l m e y e r (19) folgendermassen.

Sie verlangen eine hohe bakteriostatische bzw. bakterizide Wirksamkeit in therapeutischen Konzentrationen in vitro. Eine möglichst geringe Toxizität im Verhältnis zur Aktivität. Grosse Reinheit des Präparates. Eine wesentliche Forderung ist, wirksame und möglichst konstante Serumkonzentrationen zu erreichen. Hiermit verbunden ist die Tatsache, dass Chemotherapeutika durch Bindung an Plasmaproteine inaktiviert werden. Allersorgfältigste Indikationsstellung ist unbedingt erforderlich. Bei diesem Punkt ist auch die Resistenz der Bakterien gegenüber den Antibiotica zu bedenken.

Wir unterscheiden zwei Arten von Resistenz

1.) Die natürliche primäre Resistenz.

2.) Die erworbene Resistenz.

Ausser den bekannten, gegen einzelne Antibiotica resistente Erreger erscheinen primär resistente Varianten von Erregergruppen. Das Auftreten dieser primär resistenten Erreger stellt ein grosses Problem in der Therapie dar. Die zweite Art der Resistenz ist die erworbene Resistenz, das heisst Resistenzsteigerungen, die im Verlauf einer Chemotherapie durch Auftreten resistenter Varianten beobachtet werden können. So zum Beispiel die Resistenzsteigerung unter Streptomycintherapie.

H e i l m e y e r (19) formuliert Grundgesetze der Resistenz.

1.) Gesetz der Population.

Jede sensible Bakterienpopulation besteht aus einer überwiegenden Mehrzahl empfindlicher Keime und einem kleinen Bruchteil (10^{-6} - 10^{-11}) resistenter Mutanten. Eine Bakterienpopulation stellt somit keine reine genetische einheitliche Kultur dar.

2.) Phänomen der Resistenzentwicklung.

Eine Resistenzentwicklung hängt von folgenden Faktoren ab.

- a) Erregerart, deren Anzahl, physiologisches Verhalten der Erreger sowie Proliferationsgeschwindigkeit der Keime.
- b) Kontakt mit einem Antibioticum dem allerdings nur für die Selektion resistenter Mutanten Bedeutung zukommt.

3.) Gesetz der Dominanz.

Die Merkmale eines Bakterienstammes entsprechen dem Durchschnittswert der Eigenschaften der einzelnen Keime. Tritt jedoch - infolge eines Kontaktes mit einem Antibioticum - ein Selektionsvorteil von Resistentenmutanten ein, und erreicht dieser eine bestimmte Quote, die etwa bei 10 % liegt, so verhält sich die Erregerpopulation entsprechend resistent.

4.) Gesetz der Konstanz.

Resistente Stämme behalten im Allgemeinen das Merkmal der Resistenz bei und vererben dieses

weiter.

5.) Phänomen des Resistenzverlustes.

Dieses Phänomen bedeutet eine Einschränkung von 4.

Eine transitorische Resistenz konnte bei Penicillin, den Breitspektrumantibiotica und den Tuberkulostatika beobachtet werden. Der Mechanismus dieses Vorganges ist noch nicht voll aufgeklärt.

6.) Phänomen der gekreuzten Resistenz.

Wenn die Chemotherapeutika in ihrer chemischen Struktur bzw. ihrer Wirkungsweise übereinstimmen oder verwandt sind, so verliert das Gesetz der Spezifität an Gültigkeit und es kann eine gekreuzte Resistenz beobachtet werden.

7.) Gesetz der Spezifität.

Die Resistenzeigenschaft von Erregern ist streng spezifisch gegen einzelne Antibiotica gerichtet, sofern deren Struktur und Wirkungsweise differieren. Dieses Gesetz schliesst jedoch eine Mehrfachresistenz nicht aus, wie sie zum Beispiel bei Staphylokokken bekannt ist.

8.) Phänomen der durch Resistenz induzierten Sensibilitätssteigerung gegenüber anderen Antibiotica.

Diese interessante Erscheinung konnte bisher verschiedentlich beobachtet werden. Eine praktische Bedeutung hat dieses Phänomen jedoch bisher nicht erlangt.

9.) Gesetz der Hemmung der Resistenzentwicklung durch Kombinationen von Chemotherapeutika mit verschiedenem Angriffspunkt.

Die Möglichkeit einer Verhinderung bzw. Verzögerung der Resistenzentwicklung hat grosse Bedeutung vor allem bei der Streptomycintherapie, der Therapie mit anderen Tuberkulostatika bei Tuberkulose und weiteren chronischen Infektionen erlangt. Die diesbezüglichen experimentellen Beobachtungen dürfen jedoch nur mit gewissen Einschränkungen auf klinische Verhältnisse übertragen werden.

10.) Phänomen der Dependenz.

Die Entwicklung antibioticaabhängiger Keime - totale bzw. partielle Dependenz - hat bisher keine klinische Bedeutung erlangt. Die Erscheinung Dependenz ist vorwiegend transitorisch, und dependente Stämme erwiesen sich weitgehend avirulent.
(cit. 19)

Ein weiteres Problem der Antibioticatherapie ist im Infektionswechsel zu sehen. In letzter Zeit wurde verschiedentlich darüber berichtet. Zum Beispiel können bei Mischinfektionen die empfindlichen Keime reduziert werden und die Resistenten überwiegen. Weiterhin ist ein Vitaminmangel bei längeren Gaben zu befürchten, denn die Reduzierung der endogenen Symbionten, namentlich der vitaminbildenden Darmbakterien kann zu Avitaminosen führen. Dies alles zeigt wie wichtig die Indikationsstellung bei der Antibioticatherapie ist.

Auch die Zahnheilkunde erkannte bald die Bedeutung des Penicillins. Es wurde erfolgreich gegen alle infektiösen Erkrankungen des Kieferbereichs eingesetzt. Wenn wir allein daran denken, dass wir seither fast keine Kieferosteomyelitis in dem Ausmasse zu sehen bekommen wie früher, wird uns die Bedeutung des Penicillins in der Zahnheilkunde richtig vor Augen geführt. In der internationalen Literatur wurde immer wieder von Erfolgen berichtet. Auch hier muss noch einmal auf die Indikation hingewiesen werden. M. H e r r m a n n (10) schreibt, dass es dringend geraten erschiene, dieses Mittel nur für ernste Fälle, in denen es wirklich indiziert ist, zu reservieren.

Gleichzeitig wurde nach einem neuen Weg der Applikation gesucht, da die intramuskuläre bzw. parenterale Injektion für den Zahnarzt nicht immer geeignet ist. Auch haben viele Patienten eine gewisse Scheu vor der Injektionsspritze. Man versuchte die Injektion in die Wangenumschlagfalte, die jedoch nicht ganz ungefährlich erscheint. Wir haben an unserer Klinik Infektionen nach enoraler Injektion gesehen, wemngleich auch nach S c h w e n z e r (15) nicht genau festzulegen war, ob nicht durch falsche Injektionstechnik, wie zum Beispiel zu schnelles injizieren oder Einspritzen unter das Periost der Misserfolg bestimmt wurde. Andere Versuche wurden unternommen durch Wundkegel, Salben oder Pasten und Lutschtabletten das

Penicillin zu applizieren. Mit diesen Mitteln wurden zum Teil unterschwellige Dosen verabreicht, die zu einer Resistenz führen können. Deshalb wurde schon früh versucht Penicillin peroral zu verabreichen.

O r a l e M e d i k a t i o n v o n P e n i c i l l i n .

Die Resorption nach enoralen Gaben von Penicillin ist zwar möglich, jedoch werden grosse Mengen inaktiviert. Nur 10 - 25 % der verabreichten Penicillinmenge werden resorbiert und dann über die Nieren ausgeschieden. Bedingt ist diese geringe Resorption durch die Magensäure, die das Penicillin angreift und zum grössten Teil zerstört. Nun erfolgt aber die Resorption fast ausschliesslich im Duodenum und in den oberen Abschnitten des Jejunum, so dass also das im Magen zerstörte Penicillin nicht mehr zur Wirkung kommen kann. In den tieferen Abschnitten des Darmes wird das Penicillin durch die Penicillinase der Kolibakterien inaktiviert, so dass also auch der Applikationsweg über Suppositorien nicht eingeschlagen werden kann. Man versuchte Penicillin mittels einer Duodenalsonde zu verabreichen, jedoch musste auch diese Methode aus begreiflichen Gründen wieder verlassen werden. Daraufhin wurde das Penicillin mit im Magen unverdaulichen Stoffen umgeben, aber auch bei dieser Applikationsart kam es zu Therapieversagern. Versuche durch Puffersysteme den pH-Wert des Magens nach der alkalischen Seite hin zu verschieben misslangen ebenfalls.

Viele Untersuchungen wurden unternommen, um die Resorptionsverhältnisse überhaupt zu klären. Dabei stellte es sich heraus, dass diese sehr verschieden sind. "Nur Penicillin, das auf leeren Magen gegeben

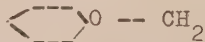
wird, kann einigermaßen zufriedenstellend resorbiert werden. Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, sowie Qualität und Nahrungsmenge müssen beobachtet werden. " (D o r n e r (4) cit.)

B o g e r (2) erklärt die perorale Penicillin-gabe für zu kostspielig, da die 5 - 10-fache Menge gegeben werden müsse, um therapeutische Serumkonzentrationen zu erreichen. Lediglich in der Kinderheilkunde wurde von der oralen Gabe Gebrauch gemacht, da bei Säuglingen bis zum 6-ten Lebensmonat, infolge des physiologischen Salzsäuremangels die Resorptionsverhältnisse besser liegen.

(W a l t e r (19)). An unserer Klinik untersuchte M o s l e r (13) ein perorales Novocain-Penicillin-Präparat und fand, dass die Resorptionsverhältnisse nicht genügend waren. Er stellte vor allem die Resorptionsverhältnisse bei den verschiedenen Körperbautypen fest und fand hier recht unterschiedliche Ergebnisse.

Im Jahre 1953 fanden jedoch B r a n d l und M a r g r e i t e r (1) in dem von Behrens entdeckten Phenoxyethylpenicillin ein säurestabiles Präparat. In einer Reihe von Versuchen, in denen sie nach einem derartigen Präparat suchten, kamen sie zu einem Penicillin mit dem Radikal.

Phenoxyethyl



Die Herstellung dieses Penicillin - V geschieht auf die übliche Weise, nur im letzten Stadium wird Penicillin - V als Säure hergestellt und nicht wie sonst üblich als Salz. Diese Säure wurde jodometrisch getestet und dabei festgestellt, dass die Aktivität von Penicillin - V grösser ist als die des Penicillin - G

$$\text{Penicillin - V} = 2694 \pm 213 \text{ OE/mg}$$

$$\text{Penicillin - G} = 2431 \pm 192 \text{ OE/mg}$$

gegenüber staphylococcus aureus, das heisst also $58,93 \pm 7,9$ % mehr mg - Überaktivität. Die Beständigkeit des Penicillin - V gegenüber Säuren und Basen wurde festgestellt, und nachgewiesen, dass sie im Magensäurenbereich erheblich höher ist als bei Penicillin - G. Die Toxizität des Phenoxymethylpenicillin wurde mit 4 000 000 E/kg bei Mäusen festgelegt. (Tab. 1)

G i o v a n n i n i (7) unterzog das Penicillin-V noch einigen vergleichenden Untersuchungen gegenüber Penicillin - G und konnte die Feststellungen der ersten Arbeit untermauern. Vor allem stellte er Halbwertszeiten im pH-Bereich 1 - 3 auf.

	<u>Halbwertszeit bei pH von</u>		
	1	2	3
<u>K - Penicillin - G</u>	<u>4 Min.</u>	<u>16 Min.</u>	<u>30 Min.</u>
<u>Penicillin - V</u>	<u>5 Std.</u>	<u>17 Std.</u>	<u>33 Std.</u>

Exp. Zeit in Std.	Penicillin - Verlust in %						
	$\frac{n}{5}$ HCL	$\frac{n}{10}$ HCL	$\frac{n}{25}$ HCL	$\frac{n}{50}$ HCL	$\frac{n}{75}$ HCL	$\frac{n}{100}$ HCL	$\frac{n}{1000}$ HCL
1	12,0	9,8	5,0	1,7	1,2	-	3,9
2	21,3	16,7	14,8	9,2	5,4	1,7	3,7
4	37,4	32,7	25,5	18,2	12,8	12,3	10,0
6	50,1	50,0	43,6	35,0	17,8	15,8	20,0
8	72,1	60,9	58,7	50,0	29,7	30,0	34,4

Tabelle 1

Beständigkeit von Penicillin - V - Säure in HCL bei 37°
(Brandl)

Er untersuchte auch die Abnahme der Penicillinaktivität im Duodenalsaft.

<u>Abnahme der Aktivität nach</u>	<u>1 Std.</u>	<u>2 Std.</u>
Penicillin - V	5,6%	12,1%
Penicillin - G	4,9%	9,3%

Man erkennt aus dieser Tabelle, dass das Penicillin - V etwas schneller seine Aktivität verliert.

In verschiedenen klinischen Untersuchungen wurde Penicillin - V erprobt. S p i t z y (16) stellte Blutspiegelkurven auf und erzielte nach einer Stunde Werte von 0,6 E/ccm und nach 4 Stunden von 0,1 E/ccm. Im ärztlichen Schrifttum wurde mehrfach über das Präparat berichtet. (V o g t (17), V o s s (18), W o l f e r t (20)) Die Verfasser berichten über gute Erfolge und gute Verträglichkeit. Auf unserem Fachgebiet wurden mehrere Arbeiten angefertigt. (B r u n n - t h a l e r (3), N. H e r r m a n n und G r a s s e r (9), H. H e r r m a n n (8), H o p p e (11))

H. H e r r m a n n (8) hat an etwa 50 Patienten Penicillin - V erprobt. Er stellte eine ausführliche Blutspiegelkurve auf. (siehe Abbildung 1) Er kommt in seiner Arbeit zu folgendem Ergebnis.

"Die experimentelle und klinische Erprobung des Mittels ergab.

- 1.) gesicherte therapeutische Blutspiegel ohne unkontrollierbare Verluste bei der Magenpassage,
- 2.) gute Verträglichkeit ohne Schädigung der physiologischen Darmfloren, insbesondere des bacterium coli,

3.) keine allergischen Erscheinungen. " (cit.)



Abbildung 1

Tagesblutspiegel nach peroraler Gabe von 6 Tabletten
Penicillin - V. Bestimmung jeweils 1 Stunde vor und
1 Stunde nach Tabletteneinnahme.

(H. Herrmann)

Somit kommt er zu einer positiven Beurteilung des Penicillin - V. Auch in den anderen Arbeiten wird das Präparat günstig besprochen.

An unserer Klinik wurden Untersuchungen über die Keimflora der Mundhöhle unter Penicillin - V - therapie unternommen. Sie ergaben, dass unter Anwendung von Penicillin - V in Analogie zur parantenralen Penicillintherapie die Mundhöhle zunächst an Keimen verarmt, dann aber neu besiedelt wird. Im ersten Stadium, der Keimverarmung, ist die Mundhöhle anfällig für Infektionen mit penicillinresistenten Keimen. Es kommt also zu dem gefürchteten Infektionswechsel, da jetzt die Therapie mit Penicillin nicht anschlägt. Die Folgerung daraus wäre: die Patienten sind möglichst von anderen Keimträgern zu trennen. (M o u s s a v i (14))

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n .

Zweck der Arbeit.

Wir wollten an einer grösseren Anzahl von Patienten klinisch feststellen wie das Penicillin - V wirkt. Die Patienten der Bettenstation der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz standen uns dazu zur Verfügung. An einer Anzahl von ambulanten Patienten sollte ebenfalls das Mittel erprobt werden. In einigen dazu geeigneten Fällen wollten wir eine Kombinationstherapie mit Omnacillin vornehmen.

Wir hielten uns streng an das ~~e~~igentliche Indikationsgebiet von Penicillin. M. H e r r m a n n (10) wies in seiner Arbeit auf dieses Indikationsgebiet hin. Es handelt sich im Wesentlichen um einige Fälle von Gingivitis- und Stomatitisbehandlungen, Zahnextraktionen von beherdeten Zähnen unter Penicillinschutz, Behandlung von infizierten Extraktionswunden, Abszesse und Phlegmonen, und von Ostitiden und Osteomyelitiden, die unbedingt eine hohe Dosierung von über 20 000 000 E verlangen. Auch sollten Aktimonykosefälle mit Penicillin behandelt werden. In allen diesen Fällen befinden sich die Keime in der penicillinempfindlichen Proliferationsphase, in der auch eine perorale Therapie erfolgversprechend ist. Ungünstiger sind die Erfolgsaussichten bei subakuten und chronischen Fällen. Hier befinden sich die Keime in einer penicillinunempfindlichen Phase, in der jedoch die Kombination-

therapie mit der parenteralen Gabe zu empfehlen ist. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben wiederholte Serumkonzentrationsspitzen zu erzeugen, oder durch die oralen Gaben den Serumspiegel höher zu halten.

Untersuchungsmaterial und -methode.

Für unsere Versuche stand uns ein Phenoxymethylpenicillin der Firma "Bayer" Leverkusen zur Verfügung, das unter dem Handelsnamen " O r a t r e n " herausgebracht worden war. Die Firma hat uns freundlicherweise eine grössere Menge von Oratren für unsere Versuche zur Verfügung gestellt.

Das Oratren liegt in Tablettenform vor und enthält in einer Tablette 60 mg Penicillin - V - Säure entsprechend 100 000 Einheiten. Da eine IE für Penicillin - V noch nicht festgelegt ist, definiert die Firma eine E Penicillin - V als diejenige Menge, die einer IE Penicillin - G unter Berücksichtigung des Molekulargewichts äquivalent ist. Gegenüber staphylococcus aureus besitzt jedoch Penicillin - V eine stärkere Wirkung als Penicillin - G, das heisst in der Wirkung entspricht eine E Penicillin - V etwa 1,5 IE Penicillin - G. Lediglich gegen bacterium coli besteht eine schwächere Wirkung. H. H e r r m a n n (8) stellt in seiner Arbeit fest, dass die Hemmzonen beim Plättchentest kleiner sind.

Er errechnete Durchschnittswerte von 10 mit bacterium coli O 2 beschickten Fleischwasseragar-Platten.

Penicillin - G = 31,2 mm Ø

Penicillin - V = 15,3 mm Ø

Diese Werte konnten durch Bestimmung der Keimzahlen im Faeces erhärtet werden.

Die geringe Coliempfindlichkeit gewährleistet eine gute Verträglichkeit im Magen-Darm-Trakt. Wir konnten keine wesentlichen Störungen bei der Medikation feststellen.

In unserer Arbeit haben wir uns bewusst darauf beschränkt, Blutspiegelwerte nur nach 10, 15 und 20 Minuten, also die Anfangswerte, und nach 4 Stunden, also den Endwert, zu bestimmen. Wir sind der Ansicht, dass die übrigen Blutspiegelwerte ausreichend festgelegt sind.

Die Untersuchungen wurden im medizinisch-technischen und histologischen Labor der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Johannes Gutenberg-Universität in Zusammenarbeit mit dem Hygienischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität (Direktor Prof. Dr. K l i e w e) durchgeführt.

Die Blutspiegelwerte wurden mit Hilfe des Reihenverdünnungstestes modifiziert nach D o r n e r und L a m m e r s (5) bestimmt. Gerade für unsere Untersuchungen eignet sich dieser Test am besten, da wir mit geringen Werten zu rechnen haben. Das Prinzip des Verfahrens besteht darin, dass man eine steigende Verdünnung des zu untersuchenden Materials mit einem Testerreger beimpft und den Schwellenwert ermittelt, bei dem das Wachstum der Testkeime eben noch gehemmt wird. Als Verdünnungsflüssigkeit benutzten wir Nährbouillon und als Testkeim den staphylococcus aureus haemolyticus SG 511. Der Testkeim wurde auf einem

Schrägagar im Kühlschrank aufbewahrt und jeden Tag in etwa 2,5 ccm sterile Bouillon überimpft. Dadurch erreicht man eine ausreichend gleichbleibende Keimzahl. von etwa 1 000 bis 10 000 Keimen/ccm. Diese Keime werden nach 24-stündiger Bebrütung in die Verdünnungsreihe überimpft. Die Verdünnungsreihe wurde wieder 16 bis 18 Stunden bebrütet. Nach dieser Zeit wurde die Wachstumshemmung abgelesen, und zwar wurde ein Mittelwert zwischen dem letzten klaren und dem ersten betrübten Röhrchen verwendet. Peinlichste Sterilität bei der Arbeit ist zu beachten. Alle Geräte wurden nach Gebrauch mechanisch gereinigt und dann im Autoklaven 20 Minuten sterilisiert. Die sterilen Instrumente wurden in einer sterilen Trommel aufbewahrt.

Weitere experimentelle Untersuchungen stellten wir nicht an. Wir beobachteten unsere Patienten genau und füllten für jeden von ihnen einen von uns ausgearbeiteten Fragebogen aus. Die Tabletten verabreichten wir in 4-stündigen Intervallen, um 6 Uhr, 10 Uhr, 14 Uhr und 18 Uhr je eine und um 22 Uhr 2 Tabletten. Die Mahlzeiten wurden auf der Bettenstation der Zahn-, Mund- und Kieferklinik in Mainz eingenommen und zwar um 7 Uhr Frühstück, um 12 Uhr Mittagessen, um 15 Uhr Kaffee und um 18 Uhr Abendessen. Es wurde durchweg leichte bis mittelschwere Kost verabreicht.

Uhrzeit	6	7	10	12	14	15	18	22
Tabletten	1		1		1		1	2
Essen		1		1		1	1	

Unsere ambulanten Patienten bekamen täglich 6 Tabletten mit den gleichen Anweisungen ausgehändigt.

Die Therapie wurde im Gegensatz zu den Firmenanweisungen und den anderen vorliegenden Arbeiten erst bei objektiver Heilung abgesetzt. Wir haben uns jedoch bemüht möglichst in keinem Fall die Tagesdosis von 600 000 E zu überschreiten.

Fragebogen

Datum:

ORATREN

Name: Vorname: Beruf: Alter:

Wohnung: Krankenkasse:

Anamnese:

Hat der Patient vorher Penicillin erhalten?

Wieviel?

Verträglichkeit:

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Lymphdrüsenbefund:

rechts: a

b

c

links: a

b

c

Allgemeinbefund:

Klinischer Lokalbefund und Diagnose:

Röntgenbefund:

Temperatur: Schüttelfrost: Blutbild:

Urin: letzter Stuhlgang: Blutdruck: RR

Stationäre Aufnahme am: Bettlägerig:

Datum und Art der Operation:

Art der Medikation:

1. Tag 2. Tag 3. Tag 4. Tag 5. Tag

1. Tag 2. Tag 3. Tag 4. Tag post operationem

Wundheilung:

Temperatur:

Stuhlgang: Fieberfernmessung:

Art des Stuhles:

Verträglichkeit im Magendarmkanal: Appetit, Erbrechen, Füllegefühl, Blähungen

Sonstige Erscheinungen nach Oratren:

P.-Blutspiegel:

1. Tag	6 Uhr	1. Min.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
	10 Uhr					
	14 Uhr					
	18 Uhr					
	22 Uhr					

2. Tag	6 Uhr		1 h.			4 h.
	10 Uhr					
	14 Uhr					
	18 Uhr					
	22 Uhr					

3. Tag

Einfluss von Oratren auf Mundbakterien:

E r g e b n i s s e .

Wir haben insgesamt 105 Patienten mit Oratren behandelt. Die Besonderheit einer Klinik musste jedoch berücksichtigt werden, nämlich, dass es sich meist um kieferchirurgische Fälle handelte, die uns aus der Praxis überwiesen worden waren.

Odontogene Abszesse	= 13 Pat.
Zahnextraktionen	= 10 Pat.
Sanierungen bei odontogener Herdinfekt.	= 9 Pat.
Dentitio difficilis des unteren Weisheitszahnes	= 11 Pat.
Im Kiefer verlagerte Zähne	= 5 Pat.
Epuliden des Kieferknochens	= 4 Pat.
Kieferhöhlenperforationen	= 10 Pat.
Cysten des Kieferknochens	= 6 Pat.
Infizierte Cysten des Kieferknochens	= 3 Pat.
Gutartige Tumoren. Fibrome, Odontome	= 5 Pat.
Plastiken des Gesichtes	= 8 Pat.
Sinusitiden der Kieferhöhle	= 3 Pat.
Ostitiden des Kieferknochens	= 9 Pat.
Osteomyelitiden des Kieferknochens	= 2 Pat.
Entzündung der Gl.submand.	= 1 Pat.
Frakturen der Kiefer und des Gesichtsschädels	= 4 Pat.
Fisteln an den Alveolarfortsätzen	= 2 Pat.
Replantationen von Zähnen	= 1 Pat.
Aktinomykose des Kieferknochens	= 1 Pat.
Leukoplakie der Mundschleimhaut	= 1 Pat.
	105 Pat.

Sechs unserer Fälle wurden rein ambulant behandelt, Es handelte sich dabei um folgende Krankheitsbilder.

Wangenabszess	= 1 Pat.
Extraktionen von beherdeten Zähnen	= 2 Pat.
Extraktion von verlagert. 3	= 1 Pat.
Dentitio difficilis	= 1 Pat.
Nachbehandlung einer Kieferaktinomykose	= 1 Pat.

In 15 Fällen haben wir eine Kombinationstherapie von Omnacillin und Oratren vorgenommen, und zwar dergestalt, dass wir 12 000 000 bis 16 000 000 IE Omnacillin intramuskulär gegeben haben, um dann mit täglich 600 000 E Oratren, die oral in Tablettenform verabreicht wurden, den Blutspiegel hochzuhalten.

Die Beurteilung unserer Therapie war natürlich insofern erschwert, als fast alle Krankheitsfälle mit Oratren behandelt wurden und ausserdem gleichzeitig an ihnen chirurgische Eingriffe vorgenommen wurden. Wir konnten jedoch auch Fälle beobachten, in denen keine chirurgischen Massnahmen nach der Penicillintherapie notwendig waren.

Einen dieser Fälle wollen wir nachfolgend beschreiben.

Laufende Nr.	41
Name	K., Eleonore
Alter	36 Jahre
Beruf	Stenotypistin
Anamnese	Patientin bemerkt seit 1 1/2 Jahren wechselnde Beschwerden im U.K.re. Zeitweilig Kieferklemme und Schwellung der Wange re.

Allgemeinbefund EZ und KZ gut, Gesichtsfarbe normal

Lympfdrüsenbef. rechts. a o.B.
b und c vergrössert, hart,
nicht stark druckschmerzhaft
links. a, b, und c o.B.

Zahnschema

F	F	F	F	F						F	F	F	F
8	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5
(8)	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5

Lokalbefund $\bar{a}$ im Durchbruch, Schwellung am UK re.
in Gegend $\bar{a}$, Tasche bei $\bar{a}$

Temperatur $37,5^{\circ}$

Diagnose Submandibulärer Abszess am UK re.
dent. diff. $\bar{a}$

Therapie 1. Tag 800 000 E
2. und 3. Tag je 600000 E Oratren.

Am 3. Tag ist der submandibuläre Abszess soweit zurückgegangen, dass auf Incision verzichtet wurde. $\bar{a}$ musste extrahiert werden, da halbretiniert. Extraktion vollkommen schmerzlos, es entleertsich ein wenig Pus. Patientin fieberfrei. Weitere Gaben von Oratren wurden nicht verordnet. Patientin nach längerer Beobachtungszeit beschwerdefrei.

Patientin berichtet am 3. Tag von einer leichten Obstipation, die nach Absetzen der Therapie zurückging. Übelkeit wurde nicht beobachtet.

Wir wollen einen weiteren Fall hier beschreiben, bei dem ebenfalls keine chirurgischen Massnahmen vorgenommen wurden, obwohl dieser Fall in eine andere Rubrik einzureihen ist. Es handelt sich hier um eine

Unterkieferfraktur, die ja meistens ohne Eingriff zur Heilung gelangt. Da es sich jedoch um einen infizierten Bruchspalt handelte, gehörte er zu den Grenzfällen der chirurgischen Behandlung.

Laufende Nr.	113
Name	M., Walter
Alter	32 Jahre
Anamnese	am 22.1. Motorradunfall. Nach dem Sturz kurze Ohnmacht
Allgemeinbefund	EZ und KZ gut. Am li. lateralen Augenwinkel Platzwunde, Haematom am Auge, Schwellung am Jochbogen li., Schwellung am UK. li.
Lymphdrüsenbefund	nicht tastbar wegen Schwellung
Zahnschema	V (8) 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 (8) 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 (8) F
Lokalbefund	Zwischen $\overline{2}$ und $\overline{3}$ erscheinen die Zähne auseinandergerückt, Frakturenden gegeneinander verschieblich.
Temperatur	37,4°
Diagnose	komplizierte UK-Fraktur bei $\overline{2\overline{3}}$
Therapie	Ringbandschiene im OK und UK 5 x 600 000 E Oratren

Am 2. Tag war die Temperatur angestiegen, da der Bruchspalt infiziert war. Es traten Schmerzen auf und wir gaben Oratren. Die Temperatur war nach 2 Tagen wieder normal und die Schmerzen liessen nach 2 weiteren Tagen nach. Es wurden keine Obstipationen oder Durchfälle beobachtet.

In einer weiteren Reihe von Fällen haben wir das Oratren zur Operationsvorbereitung gegeben. Auch hier wollen wir einen Fall beschreiben, der umso interessanter ist, da es sich um dieselbe Diagnose wie in unserem Fall Nr. 41 handelte. Interessant aber auch deshalb, weil wir in diesem Fall feststellen konnten, dass es sich um einen durch staph.aureus haem. hervorgerufenen Abszess handelte.

Laufende Nr.	70
Name	U., Rudolf
Alter	30 Jahre
Beruf	Heizer
Anamnese	seit einigen Tagen Schmerzen und Schwellung am UK li.
Lymphdrüsenbefund	rechts. a, b und c o.B. links. b und c geschwollen, druckschmerzhaft, a. o.B.
Lokalbefund	Schwellung am UK li. in Gegend §
Temperatur	36,8°
Diagnose	Submand. Abszess am UK li.

Therapie Extraktion ♂, Incision ♂ enoral
und extraoral.

6 x 600 000 E Oratren und nach

2. Incission 5 x 600 000 E.

Nach der ersten Incission enoral gingen Schmerzen und Schwellung etwas zurück. Nach 14 Tagen erneuter Temperaturanstieg und starke Schmerzen. Zweite Incission extraoral, daraufhin immernoch Fieber, das jedoch auf Oratrengaben sehr rasch zurückging.

In Anbetracht dessen, dass an einer Klinik auch Fälle behandelt werden, die wohl in unser Fachgebiet fallen, jedoch den Zahnarzt in der Praxis nicht unbedingt interessieren, haben wir nur wenige dieser Fälle mit in unsere Untersuchungen eingezogen. Es erschien uns aber doch wissenswert, auch diese Fälle der grossen Kieferchirurgie zu beobachten und auszuwerten.

M. H e r r m a n n (10) hat im Kriege am Kieferlaza-
rett grosse Erfahrungen in der plastischen Chirurgie
des Gesichtes gesammelt. Auch heute haben wir an un-
serer Klinik viele Patienten zur plastischen Deckung
von Defekten. Erfahrungsgemäss ist die Rollappenpla-
stik nicht selten der Gefahr einer Infektion ausge-
setzt, sodass wir die Anlegung des Lappens und die
spätere Einpflanzung unter Penicillinschutz vorneh-
men.

Aus dieser Rubrik unserer Patienten sei deshalb ebenfalls ein Fall geschildert.

Laufende Nr.	111 + 112
Name	P., August
Alter	50 Jahre
Beruf	Metzger
Anamnese	seit Jahren besteht ein Defekt an der Unterlippe, bedingt durch ein Carzinom auf dem Boden einer Lues.
Allgemeinbefund	EZ und KZ mittelmässig
Lokalbefund	Pfenniggrosser Defekt an der Unterlippe in Gegend 45
Temperatur	36,5°
Diagnose	Defekt an der Unterlippe zur Deckung durch Rollappen.
Therapie	Rollappenplastik

Wir hatten den Rollappen unter Omnacillinschutz angelegt. Die erste Umschneidung fand unter Oratrenschutz statt. Es traten erhöhte Temperaturen auf, die jedoch auf Oratren hin zurückgingen. Auch die Lösung des Lappens geschah unter Oratrenschutz. Auch hier gingen die erhöhten Temperaturen unter Oratren zurück. Die Einpflanzung des Lappens gelang.

Eingangs wurde bereits erwähnt, dass wir einige Fälle mit einer Kombinationstherapie behandelten. Wir wollten hier sehen, ob die mehr oder weniger schlechten Erfahrungen einer längeren Penicillinbehandlung auch bei der Fortsetzung mit Penicillin - V

auftreten. Wir konnten diese Frage verneinen. Wir haben feststellen können, dass alle Patienten die Kombinationstherapie erscheinungslos vertragen haben. Wir errichteten auch hier keine festen Schranken in der Therapiedauer und -grösse. Wir haben Fälle vor der Operation mit Omnacillin behandelt und nachher die Therapie auf Oratren umgestellt. Wir haben aber auch schon vor der Operation Omnacillin gegen Oratren ausgetauscht. Über einen dieser Fälle wollen wir kurz berichten.

Laufende Nr.	48
Name	B., Marianne
Alter	25 Jahre
Beruf	Sekretärin
Anamnese	seit November letzten Jahres Schmerzen am OK re. Im Dezember Extraktion des 7. Schmerzen halten an. Zeitweilig Ausfluss aus der Nase. Nach Weihnachten Entzündung des OK.
Allgemeinbefund	EZ und KZ reduziert
Lympfdrüsenbefund	rechts. a weich, geschwollen, nicht druckschmerzhaft b und c o.B. links. a erbsengross, hart, nicht druckschmerzhaft b und c o.B.

Zahnschema

8	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	8
		F	F	F												F

Temperatur	36,7°
Diagnose	Sinusitis der Kieferhöhle und Perforation
Therapie	Radikaloperation der Kieferhöhle nach Caldwell-Luc 5 x 400 000 IE Omnacillin 3 x 600 000 E Oratren

Die Operation wurde unter Omnacillinschutz vorgenommen, nach 3 Tagen traten erhöhte Temperaturen auf und wir stellten auf Oratren um. Nach dreimaliger Gabe von Oratren waren die Temperaturen normal. Da wir in unserer Klinik ein Fieberfernmessgerät haben und damit 6 Patienten gleichzeitig messen können, haben wir uns dieses Hilfsmittels bedient. Eine der mit diesem Gerät ermittelten Kurven wollen wir nachfolgend einfügen um die temperatursenkende Wirkung des Penicillin - V zu zeigen. (siehe Abbildung 2)

Unsere Blutspiegelbestimmungen ergaben folgendes. Wir erreichten 10 Minuten nach der ersten Gabe von Oratren, das heisst also, nach den ersten 100 000 E einen Wert von 0,04 E/ccm (Durchschnittswert von 7 Patienten, nüchtern) und nach 15 Minuten einen solchen von 0,08 E/ccm (Durchschnittswert von 8 Patienten). Nach 20 Minuten erreichten wir 0,1 E/ccm und nach 25 Minuten einen solchen von 0,2 E/ccm. (Durchschnittswert von 7 und 4 Patienten)

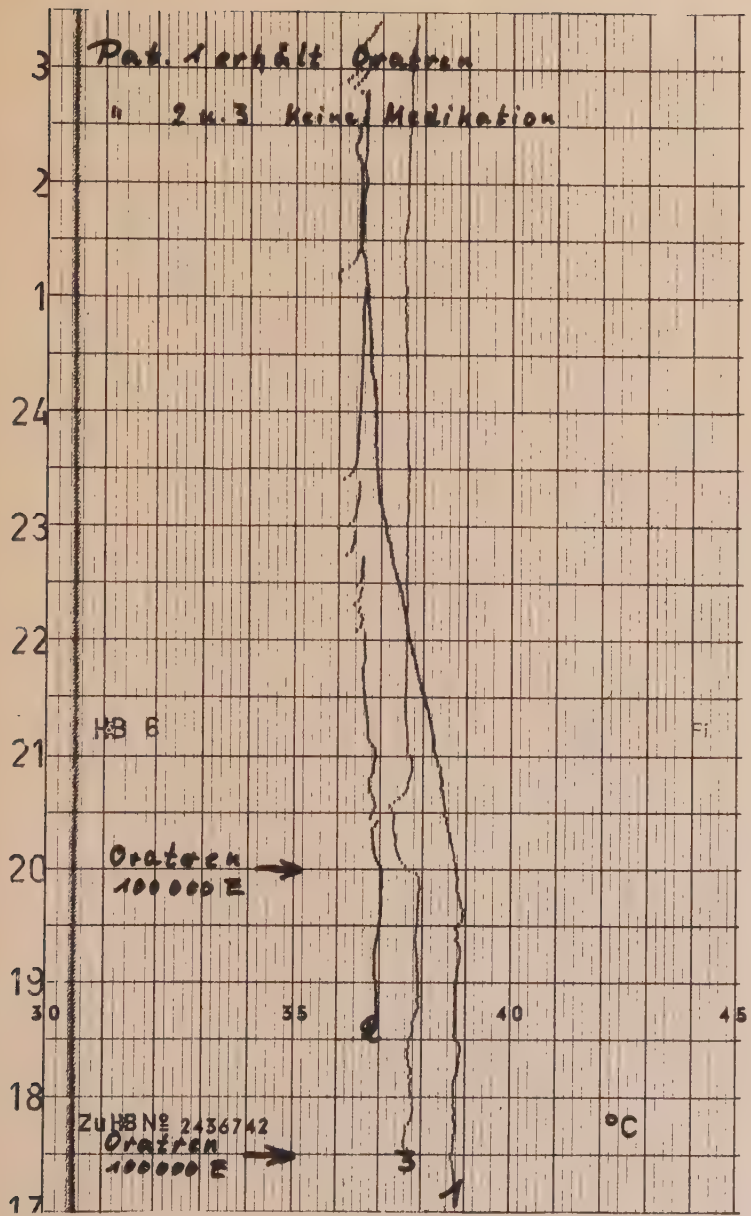


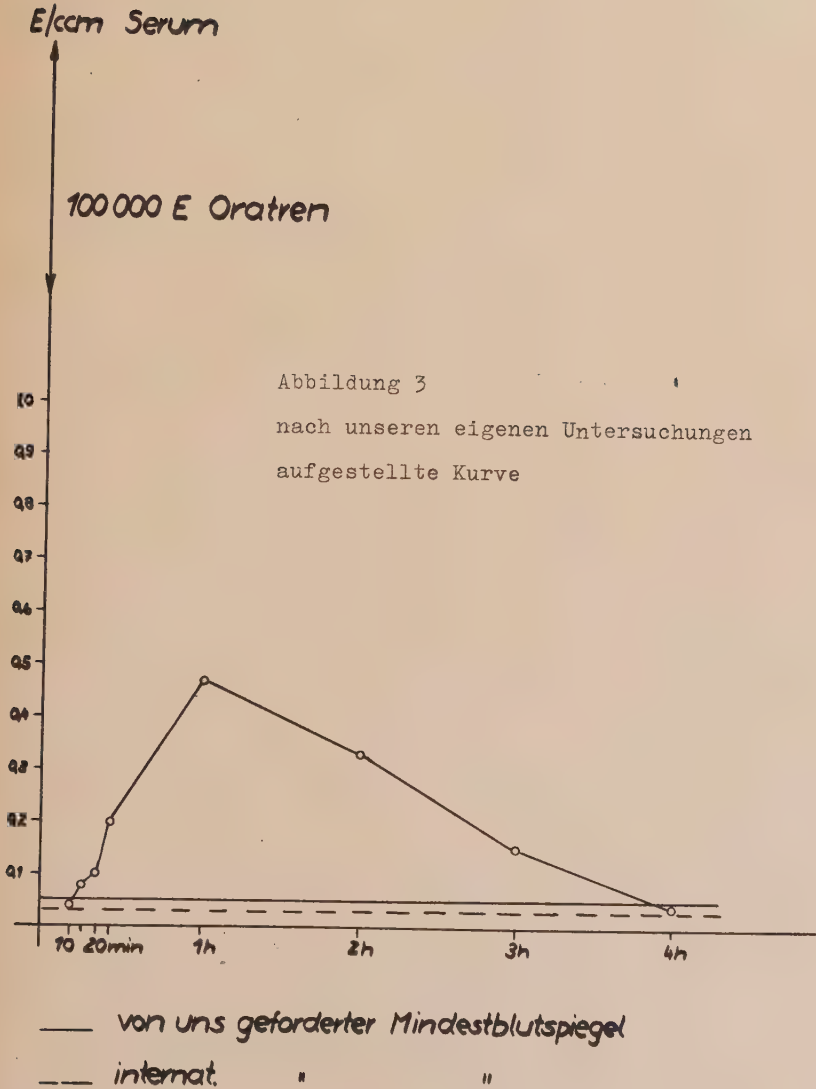
Abbildung 2

Fieberfernmesskurve

Die Werte lassen erkennen, dass bereits nach 10 Minuten Konzentrationen zu erwarten sind, die über dem international geforderten Wert von 0,03 E/ccm liegen. Wir weisen jedoch darauf hin, dass nach unseren Erfahrungen ein Mindestblutspiegel von 0,05 E/ccm zu verlangen ist. Auch dieser Wert ist jedoch nach 15 Minuten bereits weit überschritten.

Nun zu den an und für sich wichtigeren Werten, den 4 Stunden-Werten. Wir konnten hier wiederum nach der ersten Gabe von Oratren Werte von 0,04 E/ccm erreichen. (Durchschnittswert von 11 Patienten) Dieser Wert erscheint nach unserer obigen Forderung zu gering. Jedoch müssen wir darauf hinweisen, dass die 4 Stunden-Werte nach weiteren Gaben, nach unseren und anderen Untersuchungen, zwischen 0,04 bis 0,06 E/ccm (eigene Werte) und 0,1 E/ccm (H.Herrmann) schwanken. Lediglich der 24 Stunden-Wert erreicht nach unseren Untersuchungen nur noch den Mindestwert von 0,03 E/ccm. Die Anfangswerte nach weiteren Gaben zeigen uns, dass eine Aufstockung auf den 4 Stunden-Wert stattfindet.

Die angefügte Kurve haben wir nach unseren Untersuchungsergebnissen aufgestellt. (Siehe Abbildung 3) Da wir in unseren Untersuchungen nicht immer den von uns selbst geforderten Wert von 0,05 E/ccm erreicht haben, könnte man zu dem Schluss kommen, wir müssten unsere Arbeit negativ beurteilen. Wir sind aber zur Überzeugung gekommen, dass dieser geringe Unterschied



27 Fälle

von 0,01 E/ccm innerhalb der Fehlergrenzen liegt. Ausserdem wurde nachgewiesen, dass die Aktivität von Penicillin - V um 1,5 mal grösser ist, als die von Penicillin - G.

Wir haben in allen von uns untersuchten Fällen folgendes feststellen können

- 1.) Subjektive und objektive Erscheinungen der Erkrankung gingen zurück. Die anfangs der Behandlung aufgetretenen Temperaturen und Schmerzen gingen auf unsere Therapie hin mehr oder weniger schnell zurück.
- 2.) Die Verträglichkeit des von uns benützten Präparates war gut. Wir haben keinen Fall mit einer Penicillinallergie gesehen. Auch waren Sensationen seitens des Magen-Darm-Trakts nicht beobachtet worden, bzw. so gering, dass wir nur in einem Fall uns zur Absetzung der Therapie entschliessen mussten. Überhaupt scheint eine Überempfindlichkeit bei der oralen Therapie weniger aufzutreten.
(nach W h i t e)
- 3.) Unsere Blutspiegelbestimmungen erhärten die klinischen Beobachtungen.
- 4.) Die Patienten haben die Tabletten willig eingenommen und zum Teil auf Befragen erklärt, dass ihnen diese Art der Therapie mehr zusagt.
- 5.) Wir müssen aber auch nachdrücklich darauf hinweisen, dass eine Therapie mit Penicillin - V kein grösseres Indikationsgebiet hat, als das der

parenteralen Penicillin-Therapie.

Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen also die Arbeiten von B r u n n t h a l e r (3), H. H e r r - m a n n (8), H o p p e (11). Auch bei M. H e r r - mann und G r a s s e r (9) finden sich Werte in diesen Grössenordnungen. Da sie jedoch eine höhere Dosierung gewählt hatten, kamen sie dementsprechend auch zu höheren Blutspiegelwerten.

Die Blutspiegelwerte differieren bei den einzelnen Autoren etwas, was auf die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und sicher auch auf individuelle Faktoren, wie sie bei den einzelnen Patientengruppen zu suchen sind, zurückzuführen ist. M o s l e r (13) behandelt dieses Problem in seiner Arbeit und stellte fest, dass die Resorption abhängig ist

- 1.) von der Fülle des Magens
- 2.) von den Körperbautypen.

Er teilte daraufhin die Patienten in verschiedene Resorptionstypen ein.

Wir müssen also zur Beurteilung alle genannten Faktoren heranziehen. Der Blutspiegelwert allein würde nach unserer Ansicht zu Fehlschlüssen führen, da er noch nichts über den Gewebsspiegel am Infektionsherd aussagt. Andere Faktoren, wie Penicillinempfindlichkeit der Erregerpopulationen, Durchblutungsverhältnisse am Infektionsherd und die bestehende Immunitätslage des Patienten spielen eine grosse Rolle.

Die k l i n i s c h e B e o b a c h t u n g i s t
für die Beurteilung der Therapie nach unserer Ansicht
von ausschlaggebender Bedeutung.

Wir kommen zu folgendem E r g e b n i s .

Die perorale Medikation von Penicillin - hier durchge-
führt an 105 Patienten mit Oratren, das alle 4 Stunden
in einer Menge von 100 000 E verordnet wurde - hat
sich bewährt und kann auch für die zahnärztliche Pra-
xis zur ambulanten Behandlung empfohlen werden.

In vielen Fällen mag die Menge von 100 000 E alle
4 Stunden ausreichen. In manchen anderen Fällen,
das heisst in denjenigen, in denen eine schlechte
Resorption zu erwarten ist, würden wir empfehlen
alle 3 Stunden 100 000 E zu geben.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Wir haben an insgesamt 105 Patienten Oratren erprobt. Es handelte sich fast durchweg um chirurgische Fälle, die sowohl medikamentös als auch chirurgisch behandelt wurden. Von 27 Patienten wurden Blutspiegel angefertigt. Alle Patienten wurden auf unserer Bettenstation genau beobachtet und alle Erscheinungen in einen Fragebogen eingetragen. Diese Fragebogen wurden von uns ausgewertet.

Wir kamen zu folgendem Ergebnis

1.) Die klinische Beobachtung unserer Patienten ergab, dass Oratren mit denselben Erfolgen anzuwenden ist, wie Penicillin - G und deshalb sind wir der Ansicht, dass dem Zahnarzt empfohlen werden kann Oratren in der ambulanten Praxis zu verwenden.

2.) Die Blutspiegelwerte erhärten die klinischen Beobachtungen. Sie lassen nur von Fall zu Fall eine Änderung der Therapie geeignet erscheinen. In schwierig gelagerten Krankheitsfällen wäre die Dosierung zu erhöhen.

Wir schlagen vor die Therapie wie folgt durchzuführen.

600 000 E/Tag, im 4 stündigen Abstand je eine Tablette und für die Nachtpause 2 Tabletten.

Tabletten a 100 000 E.

Diese Dosierung kann bis zu 800 000 E/Tag im 3 stündigen Abstand erhöht werden.

- 3.) Auch bei der Penicillin - V - Therapie ist die Indikation streng zu stellen, da eine übermässige Medikation mit Penicillin entweder zur Resistenz der Keime oder zum Infektionswechsel führen kann.
- 4.) Der oralen Therapie kann im Allgemeinen gegenüber der submukösen Injektion der Vorzug gegeben werden. Jedoch erscheint es nicht immer unbedenklich dem Patienten eine relativ grosse Menge Penicillin zu übergeben. Daher wäre oft zu überlegen, ob nicht eine intramuskuläre Injektion vorzuziehen wäre, wenn der Verdacht besteht, dass der betreffende Patient die Tabletten entweder überhaupt nicht oder alle auf einmal nimmt.
- 5.) Bei der stationären Behandlung von schwierigen Krankheitsfällen sollte der intramuskulären Injektion der Vorzug gegeben werden, da bei ihr die Blutspiegelwerte konstant sind. In geeigneten Fällen kann die Kombinationstherapie von Penicillin - G mit Penicillin - V empfohlen werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

- 1.) Brandl, E. u.a. Untersuchungen über das säure-
stabile, oralwirksame Phenoxymethylpenicillin (Penicillin-V)
Wien.med.Wschr. 103.1953.602
- 2.) Boger, W.P. Neue med. Welt 769u.809.1950
- 3.) Brunnthaler, K.M. Chemotherapeutika und Antibiotika mit peroraler Anwendung.
Z.R. 64.1955.2
- 4.) Dorner, G. Dtsch.med.Wschr.6.1951.183
- 5.) Dorner, G.u.Lammers,T. Zur Frage des quantitativen Penicillinnachweises.
Dtsch.med.Rundschau 3.1949.14
- 6.) Garrod, Cit aus Walter u. Heilmeyer (19)
- 7.) Giovannini, M. Vergleichende Untersuchung von Penicillin G und Penicillin V nach oraler Verabreichung.
Wien.med.Wschr. 104.1953.90
- 8.) Herrmann,H. Perorale Penicillinanwendung
DDZ 10.1955.10
- 9.) Herrmann,M.u.Grasser,H. Über Penicillinblutspiegel-Bestimmungen intramuskulärer, intraoraler und peroraler Penicillinverabreichung
Z.W.R. 7.1956.17
- 10.) Herrmann,M. Die Anwendung von Penicillin bei Erkrankungen im Kiefer-Gesichtsgebiet
Z.W. 6.1951.18
- 11.) Hoppe,W. Über die perorale Anwendung von Penicillin
DDZ 11.1956.1
- 12.) Kuschinsky, Taschenbuch der Pharmakologie
Thiemeverlag Stuttgart 1956
- 13.) Mosler,H. Über die perorale Penicillin-Applikation in der zahnärztlichen Klinik.
Med.Diss.Mainz 1955

- 14.) Moussavi, B. Veränderungen der Mundflora unter
der Antibioticatherapie
Med.Diss. Mainz 1956
- 15.) Schwenzer, N. Die intraorale submuköse Omnacillin-
Applikation.
Z.Ref. 56.1955.17/18
- 16.) Spitzzy, K.H. Wien.med.Wschr. 105.1955.469
- 17.) Vogt, H. Beitrag zur oralen Penicillin-Be-
handlung des Scharlachs im häusli-
chen Milieu.
Mschr.für Kinderheilkunde 103.1955.4
- 18.) Voss, G. Über den Wert der oralen Penicillin-
behandlung.
Die Medizinische 1955.29/30
- 19.) Walter u.Heilmeyer Antibiotika-Fibel
Thiemeverlag Stuttgart 1954
- 20.) Wolfert, E. Zur Therapie mit einem neuartigen
Oralpenicillin (Oratren)
Münch.med.Wschr. 95.1955.12

Herrn Prof. Dr. Dr. Martin Herrmann möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung der Arbeit und für seine grosszügige Unterstützung herzlichen Dank sagen.

Herrn Privat-Dozent Dr. Theo Lammers möchte ich für seine freundliche Hilfe danken.

L e b e n s l a u f .

Am 28. 11. 1927 wurde ich als 3. Sohn meiner Eltern, Rudolf und Anna Mellert in Bretten/Baden geboren. Von 1934 bis 1938 besuchte ich die Volksschule und anschliessend die Oberschule für Jungen in Bretten. Ab 1943 bis 1945 war ich Luftwaffenhelfer und Soldat. Nach 1945 arbeitete ich zuerst im väterlichen Betrieb als technischer Zeichner. Vom Jahre 1946 bis 1947 besuchte ich das Realgymnasium in Bretten und absolvierte anschliessend am Kant-Realgymnasium in Karlsruhe einen Kriegsteilnehmerkurs. 1949 bestand ich mein Abitur. Mein Studium begann ich im SS 1950 in Mainz als Mediziner. Am 11. 11. 1953 bestand ich das medizinische Physikum und legte am 8. 5. 1954 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Am 20. 8. 1956 bestand ich, vor dem Prüfungsausschuss in Mainz, mein zahnärztliches Staatsexamen mit der Note "gut". Seit dem 15. 10. 1956 arbeite ich an der Zahn-, Mund- und Kieferklinik in Mainz als Volontärassistent.

